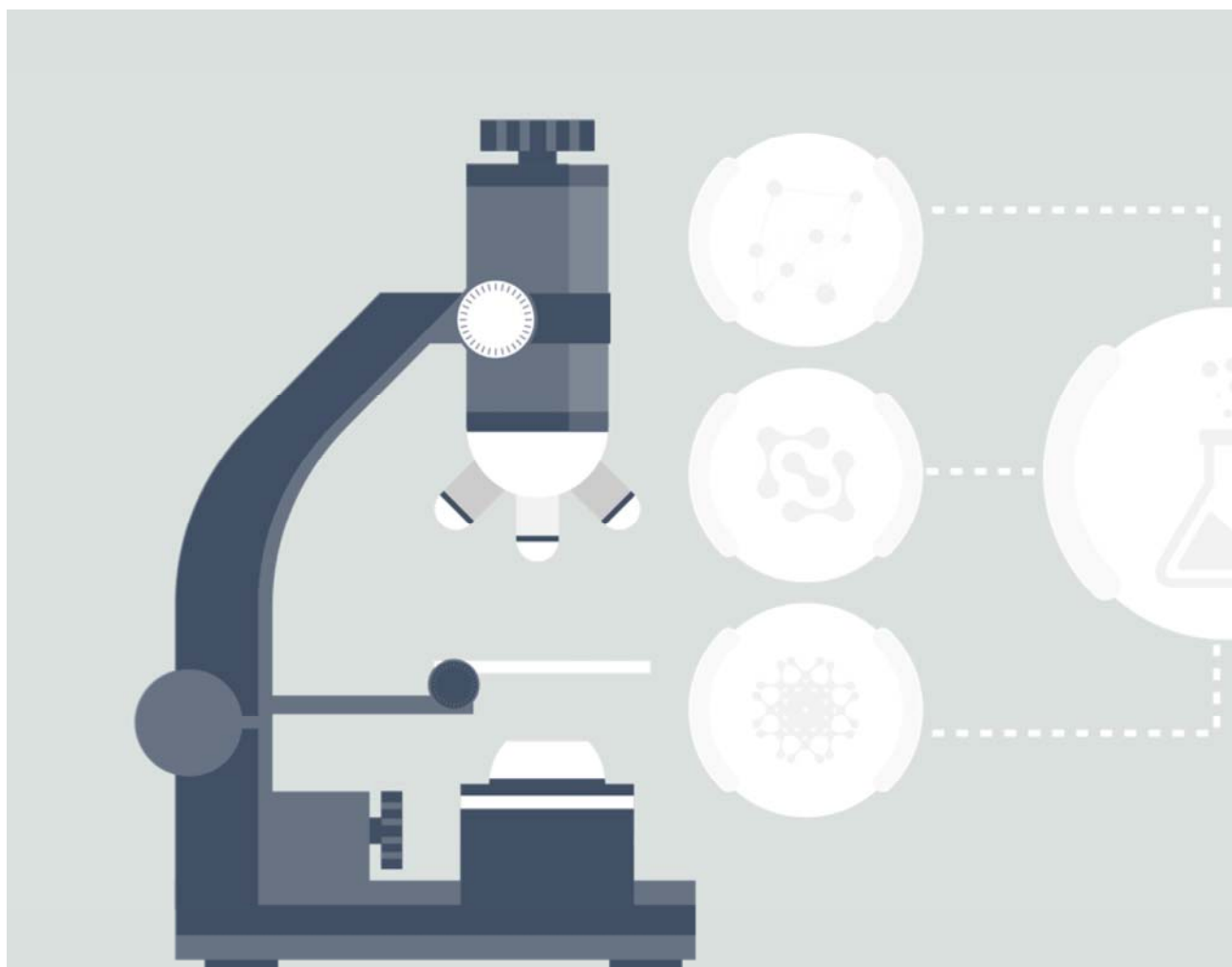


JULKAISTU NUMEROSSA 3/2016

# Reslitsumabi

*Annikka Kalliokoski, Vesa Mustalammi / Kirjoitettu 28.9.2016 / Julkaistu 7.11.2016**Cinquaero 10 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, Teva Pharmaceuticals Limited*

Reslitsumabi on toinen myyntiluvan saanut interleukiini-5:n estäjä. Se vähentää vaikean eosinofiilisen astman pahenemisvaiheita aikuispotilailla, joiden oireet eivät pysy hallinnassa tavanomaisella hoidolla.

Suomalaisista aikuisista astmaa sairastaa noin 10 %. Aikuisten astma jaotellaan nykyisin ainakin viiteen alaryhmään, ja näistä yksi on aikuisena alkava eosinofiilinen, ei-allerginen astma.

Eosinofiiliseen astmaan liittyy usein asetyylilisäsyyliliappoyliherkkyys sekä krooninen sinuiitti ja nenän polyyppitauti. Taudinkuva on monesti vaikea. Eosinofiliaa esiintyy usein inhaloitavasta glukokortikoidista huolimatta keuhkoissa, ysköksessä ja veressä.

Hengitysteiden eosinofiilisella tulehduksella on keskeinen rooli astman patogeneesissä. Tärkein veren eosinofiilisten valkosolujen tuotantoa ja toimintaa säätelevä sytokiini on interleukiini-5 (IL-5). Eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla onkin havaittu IL-5:n yli-ilmentymistä hengitysteissä.

### **Käyttöaiheet ja annostus**

Cinquaero on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitetun lääkevalmisteen antamisesta huolimatta.

Suosittelun painonmukainen annos on 3 mg/kg neljän viikon välein 20–50 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Cinquaero on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon. Päätös hoidon jatkamisesta tulisi arvioida vähintään vuosittain hoitovasteen perusteella.

### **Farmakologia**

Reslitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu IL-5:een ja vaikuttaa sen sitoutumiseen solun pintareseptoriin. IL-5:n vaikutuksen estosta seuraa eosinofiilien selviytymisen ja aktiivisuuden väheneminen. Potilastutkimuksissa reslitsumabin antaminen vähensi sekä yskösten että veren eosinofiilien määrää.

Reslitsumabi hajotetaan muiden monoklonaalisten vasta-aineiden tavoin entsyymaattisen proteolyysin kautta pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi. Reslitsumabilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia ihmisillä, mutta sen ominaisuuksien perusteella lääkeaine-yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

### **Teho**

Reslitsumabin tehoa eosinofiilisen astman hoidossa arvioitiin kahdessa vaiheen 3 päätutkimuksessa, jotka olivat koejärjestelyiltään samanlaisia. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja sekä lumelääkekontrolloituja ja kestivät 52 viikkoa. Tutkimuksiin osallistui 953 potilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea astma, joka oli huonossa hoitotasapainossa, kun käytössä oli keskisuuri tai suuri annos inhaloitavaa kortikosteroidia (vähintään 440 µg:aa flutikasonipropionaattia vastaava annos vuorokaudessa). Eosinofiilien määrä veressä oli alkuvaiheessa vähintään 400 µl/l. Potilailla oli ollut vähintään yksi systeemisen kortikosteroidin käyttöä vaatinut astman pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana. Ylläpitohoito suun kautta otettavalla kortikosteroidilla (enintään 10 mg:aa prednisonia vastaava määrä vuorokaudessa) sallittiin.

Lähtötilanteessa potilaat olivat keskimäärin 47-vuotiaita, ja naisia heistä oli noin 60 %. Astma oli kestänyt keskimäärin lähes 20 vuotta. Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV1) oli keskimäärin 64 % viitearvosta tutkimuksessa 3082 ja 69 % tutkimuksessa 3083. Ensisijainen tehoa kuvaava muuttuja oli astman pahenemisvaiheiden määrä potilasta kohden 52 viikon hoitojakson aikana (**taulukko 1**). Reslitsumabia saaneilla potilailla oli tutkimuksen aikana merkitsevästi vähemmän astman pahenemisvaiheita kuin lumetta saaneilla (54 % vähemmän yhdistetyssä analyysissä). Keskimääräinen ero FEV1-arvossa oli 110 ml (95 % LV 66, 154;  $p < 0,0001$ ) reslitsumabia saaneiden hyväksi.

*Taulukko 1. Astman pahenemisvaiheiden määrä 52 viikon hoitojakson aikana reslitsumabilla tehdyissä päätutkimuksissa.*

Potilasaineisto	Hoitoryhmät	Astman pahenemisvaiheiden määrä	Vähentäminen
<b>Tutkimus 3082</b>	Reslitsumabi (n = 245) Lume (n = 244)	0,90 1,80	50 % ( $p < 0,0001$ )
<b>Tutkimus 3083</b>	Reslitsumabi (n = 232) Lume (n = 232)	0,86 2,12	59 % ( $p < 0,0001$ )
<b>Tutkimukset 3082 ja 3083 yhteensä</b>	Reslitsumabi (n = 477) Lume (n = 476)	0,84 1,81	54 % ( $p < 0,0001$ )
<b>Alaryhmät GINA 4 ja 5</b>	Reslitsumabi (n = 383) Lume (n = 380)	0,85 (95 %:n LV 0,64;1,12) 1,95 (95 %:n LV 1,50;2,53)	56 %

Tutkimuksissa vaikea eosinofiilinen astma on määritetty olevan niillä potilailla, jotka kuuluvat GINA-luokituksen (Global Initiative for Asthma, GINA) tasoon 4 ja 5. Tason 4 potilaat saivat keskiuuri- tai suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia ja lisäksi muuta astmalääkettä, tason 5 potilaat saivat lisäksi ylläpitohoitoon suun kautta otettavaa kortikosteroidia. Päätutkimusten potilaista 80 % kuului tähän ryhmään. Heillä oli tutkimuksen aikana 56 % vähemmän astman pahenemisvaiheita kuin lumeryhmän potilailla. Keskimääräinen ero FEV1-arvossa oli 129 ml (95 % LV 80, 179) reslitsumabia saaneiden hyväksi.

Lisäksi tehtiin 16 viikkoa kestävä lumelääkekontrolloitu tutkimus, johon satunnaistettiin 315 potilasta. Tähän tutkimukseen ei vaadittu aiempaa astman pahenemisvaihetta, eikä ylläpitohoitoa suun kautta otettavalla kortikosteroidilla sallittu. Ensisijainen päätetapahtuma oli FEV1-arvon muutos lähtötilanteesta. Reslitsumabia saaneiden FEV1-arvo nousi lähtötilanteeseen verrattuna merkitsevästi enemmän kuin lumelääkeryhmässä, ero hoitoryhmien välillä oli keskimäärin 160 ml.

## Haittavaikutukset

Yleisin hoidon aikana raportoitu haittavaikutus oli kohonnut veren kreatiinikinaasi, jota esiintyi noin 2 %:lla potilaista. Myös lihaskipuja esiintyi. Anafylaktista reaktiota esiintyi alle 1 %:lla potilaista.

## Pohdinta

Reslitsumabi on mepolitsumabin (Nucala) jälkeen toinen vaikean eosinofiilisen astman hoitoon tarkoitettu IL-5:n estäjä. Kliinisissä tutkimuksissa mepolitsumabin ja reslitsumabin astman pahenemisvaiheita estävä vaikutus oli samansuuruinen. Kumpikin vaikutti melko hyvin siedetyltä lääkkeeltä. Kumpaakin lääkettä annetaan 4 viikon välein, mepolitsumabia injektiona ihon alle ja reslitsumabia infuusiona laskimoon.

On hyvä, että vaikean eosinofiilisen astman hoitoon on saatu uusia valmisteita. Uudet vasta-ainehoidot ovat kalliita, ja olisi tärkeää, että niiden käytön aiheet linjataan kansallisesti. Ennen hoitojen aloitusta varmistetaan, että nykyhoito on riittävä ja toteutuu suunnitellusti.

### Lisätietoja:

- Fimea on käynnistänyt arvioinnin, jossa tarkastellaan uuden astmalääkkeen reslitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Arviointi toteutetaan sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin prosessia ja raportointimallia noudattaen. Arvioinnin on suunniteltu valmistuvan marraskuussa 2016. Lue lisää arvioinnista (<http://www.fimea.fi/-/fimea-arvioi-astmalaake-reslitsumabin-hoidollisia-ja-taloudellisia-vaikutuksia>).



**Annikka Kalliokoski**

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea



**Vesa Mustalammi**

LL, farmaseutti  
Ylilääkäri, Fimea

## LISÄÄ AIHEESTA

### Mepolitsumabi

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3\\_2016/vain-verkossa/mepolitsumabi](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3_2016/vain-verkossa/mepolitsumabi))

## HYVÄ TIETÄÄ

- Cinquaero-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 16.8.2016. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.
- Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenvedo välilehdellä Product information.
- Valmisteyhteenvedoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääkehaut ja -luettelot > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

## KIRJALLISUUTTA

Castro M, Bacharier LB. Treatment for severe eosinophilic asthma – consistent effect of anti-interleukin-5-antibodies? Lancet 2016. Julkaistu verkossa 5.9.2016.

Kauppi, P. Onko aikuisten astman taudinkuva muuttunut? Suom Lääkäril 2015;70(25):1811–7.

Mustalammi, V. Uutta lääkkeitä: Mepolitsumabi. Sic! Julkaistu verkossa 7.11.2016. ([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3\\_2016/vain-verkossa/mepolitsumabi](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3_2016/vain-verkossa/mepolitsumabi))

Viinanen A ja Laitinen T. Astman hoito uudessa murroksessa – täsmähoitoon biologisilla lääkkeillä? Duodecim 2016; 132: 405–6.